FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1961 — N° ~~234~~ 243

TITRE DE LA THESE

Contribution à l'étude Étiologique de l'Achondroplasie

(Rubéole et Achondroplasie)

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MOUILLOT Jackie

né le 6 Mars 1930

à St-Mâlo (Nièvre)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1961 — N° 234

TITRE DE LA THESE

Contribution à l'étude Étiologique de l'Achondroplasie

(Rubéole et Achondroplasie)

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MOUILLOT Jackie

né le 6 Mars 1930

à St-Mâlo (Nièvre)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

M. H. HERMANN, Doyen
correspondant de l'Institut.

M. J. LEPINE, Doyen Honoraire,
membre de l'Institut.

M. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur.

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAUD, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM.	
HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres

DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie et embryologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique de maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie

PROFESSEURS à TITRE PERSONNEL

MM.

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
DORCHE	Technologie pharmaceutique

PROFESSEURS sans CHAIRE

BANSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER J.-F.	Physiologie
CHATONNET	Physiologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES de CONFERENCES - AGREGES

Médecine

FEROLDI	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
BOUCHET Alain	Anatomie
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique
RIFFAT Georges	Hygiène
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
MALLEIN René	Chimie analytique
GRAS Jean	Chimie biologique
PEYRIN Jean-Olivier	Physique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550007_0018

AGREGES en EXERCICE

MATHIEU Jacques	Obstétrique
MARION Joseph	Orthopédie
GUINET Paul	Médecine générale
PONT Maurice	Médecine générale
VIGNON Georges	Médecine générale
REVOL Louis	Médecine générale
PLAUCHU Marcel	Médecine générale
TRAEGER Jules	Médecine générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale
JAUBERT de BEAUJEU M.	Chirurgie générale
SAUTOT Jean	Chirurgie générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANÇOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine générale
DESPIERRES Charles	Médecine générale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine légale
TOLOT François	Médecine du travail
GUYOTAT Jean	Neuro-psychiatrie
SCHOTT Bernard	Neuro-psychiatrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
LARBRE François	Médecine générale
MORNEX René	Médecine générale
NORMAND Jean	Médecine générale
MARET Gilbert	Chirurgie générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie générale
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-rhino-laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, P[t]
LECUIRE
TOMMASI
CABANNE

A MES PARENTS

faible témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME ET A MON FILS

en gage de ma profonde tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur BERNHEIM,

Professeur de Clinique Médicale infantile
et Hygiène du premier âge.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Agrégé Jean LECUIRE

Nous lui sommes profondément reconnaissant d'avoir accepté de juger notre thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé Michel TOMMASI

Nous le remerçions d'avoir accepté d'examiner notre thèse et d'en être le juge.

Monsieur le Professeur Agrégé Ferdinand CABANNE

Il nous a guidé avec précision et bienveillance dans l'élaboration de ce travail. Nous le prions de croire à notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BARON,

Professeur de Clinique Obstétricale
à l'Ecole de Médecine de DIJON.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.
Nous l'assurons de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur JEANNIN,

Professeur de Clinique Médicale Infantile.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu nous confier les documents relatifs à l'observation de notre malade.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

Au Docteur Y. MICHIELS (M^me^),

Chef de Clinique Infantile à la Clinique
Obstétricale de DIJON.

Nous la remerçions de ses conseils et la prions de croire à notre vive reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES,

de la Faculté de Médecine de LYON
et de l'Ecole de Médecine de DIJON.

A NOS MAITRES

dans les Hôpitaux de DIJON.

INTRODUCTION

Un enfant achondroplasique naissait en Décembre 1959 à la Maternité du Centre Hospitalier Régional de Dijon.

Ce cas assez rare attirait notre attention, et son observation nous fut aimablement confiée par le Professeur BARON.

Par un interrogatoire rapide, non seulement nous ne retrouvions pas d'achondroplasiques ou d'autres sujets malformés dans les antécédents héréditaires de cet enfant, mais encore nous apprenions que sa mère avait été atteinte par la rubéole au cours de sa grossesse.

Sachant qu'une affection virale survenue pendant la grossesse pouvait être à l'origine de malformations chez le nouveau-né, nous nous sommes demandé si cette rubéole pouvait être retenue dans l'étiologie du syndrome achondroplasique.

Classiquement, l'achondroplasie est considérée comme une maladie héréditairement transmissible. Cependant, dans sa thèse soutenue le 6 Juin 1955 à la Faculté de Médecine de Paris, sur « Malformations congénitales orthopédiques et virose maternelle », BOGGIO-POLA rapporte certaines observations d'enfants présentant des malformations orthopédiques, enfants dont les mères avaient contracté une maladie virale durant les quatre premiers mois de leur grossesse.

Il décrit en particulier une agénésie complète du bassin et un pied bot unilatéral.

Déjà en 1943, SWAN avait publié un cas d'Equino-Varus ; KRAUSS, en 1945, avait rapporté un cas de Spina bifida occulta et M. BOURQUIN, dans sa Monographie, avait signalé un pied bot valgus et une luxation de la hanche due à une hypoplasie du noyau épiphysaire.

Ainsi donc, la rubéole semblerait pouvoir jouer un rôle, non seulement dans l'étiologie de malformations reconnues classiques comme celles décrites sous le nom de triade de GREGG (lésions oculaires, lésions cardiaques, surdité) mais encore dans la génèse de malformations orthopédiques qui ressemblent à s'y méprendre aux mêmes malformations héréditairement transmissibles.

En d'autres termes, si l'achondroplasie est considérée comme une entité clinique bien définie dont l'hérédité en supporte le fardeau, ne pourrait-il pas exister des achondroplasies acquises ?

Notre observation n'en serait-elle pas un exemple ?

C'est ce que nous allons tenter d'élucider en adoptant le plan suivant :

PLAN DE NOTRE THÈSE

UN RAPPEL HISTORIQUE nous montrera d'abord que, d'après un nombre important de publications, certaines malformations observées chez les nouveaux-nés sont imputables à une virose maternelle survenue pendant la gestation et que, parmi elles, plusieurs cas de malformations orthopédiques sont connus.

Puis, UN PREMIER CHAPITRE sera consacré à notre observation.

— Nous verrons que la grossesse a été normale et que l'accouchement et les suites de couches ont été très simples.

— Une recherche plus approfondie dans les antécédents maternels, paternels et collatéraux quant à la présence au sein de la famille de sujets malformés ou achondroplasiques, nous permettra de donner une réponse négative.

— Une étude de l'enfant à la naissance, à 3 mois et à 20 mois, nous fera conclure à une achondroplasie typique.

DANS UN SECOND CHAPITRE, nous étudierons l'achondroplasie en général.

— Etude clinique succinte mettant en évidence les principaux traits si particuliers au syndrome achondroplasique.

— Rappel embryologique et histologique permettant de voir comment se forment les ébauches des cartilages de conjugaison.

— Etude anatomopathologique des lésions rencontrées au niveau de ces cartilages.

— Schéma d'images radiographiques et renseignements qu'elles apportent à la constitution du diagnostic.

— Revue des différents facteurs étiologiques invoqués.

— Etude pathogénique, faisant appel à des arguments de tératologie expérimentale et aboutissant à poser la question suivante :

Comment un virus peut-il être assimilé à une substance tératogène ?

DANS UN TROISIÈME CHAPITRE, nous ferons une critique de notre observation personnelle et nous tacherons d'élucider par quels mécanismes un éventuel virus de la rubéole risque d'intervenir dans la génèse de l'achondroplasie.

Enfin, nous proposerons NOS CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

Afin de donner plus de clarté à notre exposé, il nous semble logique de relater, d'une part nombre d'observations et publications relatives à des malformations congénitales diverses, n'ayant aucun rapport avec les malformations orthopédiques; d'autre part de considérer les quelques cas rapportés ayant trait aux affections orthopédiques apparentées par leurs lésions osseuses au cas que nous allons étudier.

1°) — HISTORIQUE DES CAS NON ORTHOPÉDIQUES

En Octobre 1941, l'ophtalmologiste Australien GREGG fut le premier à envisager l'action du virus de la rubéole sur la génèse de certaines malformations congénitales. Il présenta à la Société d'Ophtalmologie d'Australie une série de 78 cas de cataracte congénitale. Presque tous les nouveaux-nés avaient été engendrés par des mères ayant eu la rubéole durant les deux premiers mois de leur grossesse.

En 1942, en approfondissant ses observations, GREGG retrouve 44 cas d'association cataracte-lésions cardiaques.

En 1943, les malformations auriculaires étaient publiées et la triple association: cataracte-lésions cardiaques - malformations auriculaires, constituait la classique triade de GREGG.

En 1943, SWAN, dans 49 observations de grossesses compliquées de rubéole, confirmait les lésions décrites par GREGG.

En 1944, il signalait une sténose du canal lacrymal tandis qu'EVANS, pour la première fois, attirait l'attention sur les lésions dentaires.

IDA-MANN analysait l'embryologie de la cataracte congénitale post-rubéolique et la comparaît à celle de l'oreille interne et à celle du cœur.

En 1944 également, REESE, aux Etats-Unis, ERICKSON, en Californie, retrouvaient et publiaient plusieurs malformations déjà connues.

Au cours de la même année, RONES signalait quatre cas de cataracte congénitale, trois après rubéole, un après rougeole.

MEYER, en Australie, déclarait avoir reçu 150 avis de lésions congénitales dues à la rubéole.

En 1945, en Amérique, PRENDERGAST faisait une vaste enquête très significative, alors que CARRUTHERS à Sydney, étudiait 19 cas de surdité congénitale rubéoleuse. Le travail de ce dernier, tant dans le domaine clinique que dans le domaine histologique, est à la base de l'étude des surdités congénitales.

Miss MARTIN établissait une statistique en Angleterre, CONTE, MAC CANNON et CHRISTIE relataient que sur 61 malformations diverses observées entre 1939 et 1944, 5 mères avaient eu la rubéole pendant les trois premiers mois de leur grossesse.

En 1946, SWAN à nouveau publiait le résultat d'une enquête cette fois dirigée dans le sens de malformations consécutives à d'autres viroses: oreillons, rougeole, influenza, herpès.

En Juillet 1946, et pour la première fois en France, DEBRÉ, THIEFFRY et ALLOITEAU relataient le cas d'un enfant atteint de cataracte unilatérale et d'une malformation cardiaque, et le cas plus complexe d'un enfant de 5 mois, pesant 2.220 grammes à la naissance, présentant une cataracte unilatérale, une microcé-

phalie, des troubles digestifs persistants, une déformation thoracique, une touffe de poils sacrés et des masses lipomateuses au niveau des crêtes iliaques.

A cette première communication française faisaient écho celles de :

G. BERTRAND	1 cas
HEUYER	2 cas
VOISIN	1 cas
LEVY-SOLAL	1 cas
Mme LŒWE-LYON	1 cas
ISAAC George	1 cas
BLECHMAN	1 cas
LEFÈVRE et MERLEN	1 cas
Paul BAISE	1 cas

En Suisse, après les premiers travaux de FRANCESCHETTI parus en 1946, BAMATTER, BOURQUIN et WENGER publient. BOURQUIN réunit leurs observations et, après une étude remarquable, la Monographie paraît en France en 1948.

Les travaux se succèdent et nous pouvons citer les rapports de :

GODEFROY
JEUNE et BERNET
VERGER
DESCLAUX et Mlle MORLON
Mme MASSOL

En 1952, MALLET, dans sa thèse sur un cas observé par LELONG, énumère les 19 cas français publiés jusqu'à ce jour.

En 1953, S. CHARDONNET, dans sa thèse, présente 8 cas de malformations survenues après une épidémie massive de rubéole qui éclata dans le Puy-de-Dôme au cours de l'année 1952.

En 1954, dans sa thèse, KHUONG-HUU-HO, relate 12 cas de rubéole survenus dans les 5 premiers mois de la grossesse ; 6 enfants présentent des malformations diverses et souvent associées et, dans ces 6 cas, la rubéole était survenue avant la fin du troisième mois.

En 1954 également, M. DUMONT rapporte un cas de malformation congénitale observé chez un enfant dont la mère gestante fut en contact avec un rubéoleux, sans avoir elle-même contracté la maladie. Il rapporte inversement le cas d'une femme enceinte de 4 mois ayant 3 de ses enfants atteints de rubéole : l'enfant naquit indemne.

En 1955, P. BRUN dans sa thèse, signale deux cas de malformations après rubéole confirmée dans les trois premiers mois, et trois cas après possibilité d'atteinte inapparente.

La même année dans sa thèse, C. BOUCART rapporte un cas : cardiopathie congénitale, retard psychique, hypotrophie modérée.

En 1956, H. MARTEL, dans sa thèse, rapporte l'observation d'un enfant présentant à la naissance une atrésie du grêle et un syndrome de Little ; la mère avait contracté la rubéole au cinquième mois de la grossesse.

En 1960, en Angleterre, le Ministère de la Santé, publie un rapport sur « la rubéole et les autres affections virales durant la grossesse » :

Etude de 7.396 futures mères dont 1.679 avaient eu une affection à virus et 5.717 (groupe témoin) n'en avaient pas eu.

Il y eut 578 grossesses compliquées de rubéole avec 547 enfants vivants parmi lesquels 37, soit 6,8 % avaient des malformations congénitales majeures.

Les 5.717 grossesses dans le groupe témoin donnèrent 5.469 enfants vivants, parmi lesquels 128, soit 2,3 % avaient des malformations majeures.

L'incidence des malformations dans le groupe rubéole s'élevait surtout quand l'infection maternelle était survenue pendant les douze premières semaines de la grossesse (15.8 %) et pour une bien moins grande part (4,2 %) quand l'infection avait frappé entre la douzième et la seizième semaine.

Il n'y avait pas d'accroissement dans le nombre des enfants malformés lorsque l'infection était plus tardive dans le cours de la grossesse.

2°) — HISTORIQUE DES CAS ORTHOPÉDIQUES

En 1943, au cours d'une étude portant sur 49 observations de grossesses compliquées de rubéole, SWAN publiait un cas d'Equino Varus.

En 1945, KRAUSS, dans les Annales de Chirurgie, rapportait un cas de Spina bifida occulta.

Dans les Archives d'Ophtalmologie de 1945, LONG et DANIELSON signalaient un Pied bot valgus associé à une cataracte chez un enfant dont la mère avait contracté la rubéole dans les premiers mois de la grossesse.

Dans la Monographie de M. BOURQUIN nous relevons trois observations ;

— J. C. D., né en Mars 1946. Malformations multiples avec Pied bot valgus gauche. La mère a présenté une rubéole au premier mois de la grossesse.

— S., né le 3 Décembre 1946. Malformations multiples avec luxation congénitale de la hanche. Exanthème rubéolique identifié chez la mère au cours du troisième mois de la grossesse.

— Fille née en Novembre 1945. Malformations multiples et tendance des pieds à se mettre en valgus.

En 1947, CLAYTON JONES rapportait un cas de Pied bot valgus, survenu chez un enfant dont la mère avait contracté une rubéole au cours des premiers mois de la grossesse.

En 1949, dans l'American Journal de Pédiatrie, BESWICK, WARNER et WARKANY signalaient un cas de Spina bifida occulta.

En 1955 dans sa thèse, BOGGIO-POLA présentait deux observations ;

— La première due au Docteur P. LANCE. Agénésie complète du bassin par absence du sacrum et même des 4^{me} et 5^{me} vertèbres lombaires. La mère avait contracté la rubéole pendant le quatrième mois de la grossesse.

— La seconde est relative au cas d'un enfant présentant un pied bot unilatéral gauche, la mère ayant fait une infection grippale sévère au deuxième mois de la grossesse.

Ce rappel historique met en évidence le contraste suivant :

De très nombreux cas de malformations diverses ont été publiés, avec et surtout des lésions cardiaques, des cataractes, des surdités chez des nouveaux-nés dont la mère a souffert de virose au cours de sa grossesse, alors que le nombre des malformations orthopédiques rapportées, en pareille circonstance, est relativement peu élevé.

PREMIER CHAPITRE

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE

A) LA GROSSESSE ET L'ACCOUCHEMENT

Madame L., est une onzième geste de 34 ans. Cette femme appartenant à un milieu social très modeste est de taille moyenne et de tempérament assez robuste. Dix grossesses rapprochées l'ont marquée, mais, malgré tout, l'état général est demeuré satisfaisant.

Madame L. a été suivie pour sa grossesse actuelle à la Maternité du Centre Hospitalier Régional de Dijon (Service du Prof. BARON).

— Le 21 Mai 1959, une prise de sang et une radioscopie pulmonaire sont pratiquées.

— Le 19 Septembre 1959, on note que les dernières règles sont venues le 1er Avril 1959, et l'on prévoit l'accouchement pour le 10 Janvier 1960.

A l'examen : hauteur utérine : 24 cm.
bruits du cœur positifs
tension artérielle : 14/8.

— Le 23 Novembre 1959

A l'examen : hauteur utérine : 28 cm.
bruits du cœur perçus à gauche
présentation céphalique mobile
tension artérielle : 13/8.

— Le 14 Décembre 1959

A l'examen : grossesse de 8 mois et demi
présentation céphalique engagée
dos à gauche.

— Le 26 Décembre 1959, rupture des membranes ; liquide amniotique clair. Mme L... entre à la Maternité.

— Le 29 Décembre 1959, l'accouchement est déclenché. A 12 heures, on pratique deux injections de benzogynœstryl ; le travail commence à 18 heures.

A l'examen : hauteur utérine : 31 cm.
bruits du cœur positifs
dos à gauche
présentation céphalique OIGA
T.A. 10/7, pouls à 80,
Albumine = 0 ; B.W. négatif.

Accouchement.
Période de dilatation : durée 4 h. 30
Dilatation complète à 22 h. 30.
Période d'expulsion : Durée 5 minutes.
Accouchement normal d'un garçon pesant 3.350 gr et mesurant 48 cm.

On fait deux unités de rétropituine et une ampoule de vitamine K 1.

Délivrance naturelle 30 minutes après l'expulsion.

Examen des annexes :
Placenta : face utérine, pesant 850 gr.
Liquide amniotique clair
Manque important de caduque
Cordon : 1 circulaire serrée, 1 circulaire en écharpe.

Les suites de couches ont été normales. Le 6 Janvier 1960, le col utérin est fermé, et Madame L... quitte la Maternité à son entière responsabilité, avant la date réglementaire.

B) LES ANTECEDENTS

1°) — ANTÉCÉDENTS DE MADAME L...

a) — Antécédents familiaux.

Les grands-parents, qui étaient de constitution robuste, ne présentaient aucune malformation.

Le père a été tué à la guerre. La mère est en bonne santé. Aucune malformation orthopédique n'est signalée.

b) — Antécédents collatéraux.

Madame L... a deux frères et deux sœurs normaux.

c) — Antécédents personnels.

Madame L... a été nourrie au sein et a marché à 1 an. Réglée à 14 ans avec un cycle régulier de 6/26. Cette femme de corpulence moyenne ne présente aucune malformation.

d) — Antécédents obstétricaux.

Neuf accouchements normaux à terme ont eu lieu entre 1946 et 1958. Sept garçons et deux filles sont nés. Leurs poids à la naissance variaient entre 3.700 gr. et 4.000 gr. et leurs tailles étaient de 50 cm. à 53 cm. Tous les enfants étaient normalement constitués. En 1958, une césarienne a été pratiquée pour placenta prœvia à 7 mois de grossesse. Une fille normale est née, pensant 2.800 gr.

L'un des enfants est décédé à l'âge de 8 ans de leucose.

e) — Antécédents pathologiques.

Début Juillet 1959, le médecin traitant familial de l'époque, le Docteur TAINTURIER, découvre une rubéole chez Madame L.., au cours de sa 12me semaine de grossesse. La famille avait appelé le médecin pour quatre enfants malades. A cette époque il y avait dans le quartier plusieurs cas de rubéole et de rougeole

A l'occasion de cette visite, le médecin s'aperçut que trois enfants avaient la rougeole, que le dernier était atteint de rubéole, et que Madame L... était en décours de rubéole dont l'éruption était encore manifeste. La polyadénopathie à localisation occipitale et rétroauriculaire n'avait pas encore disparu.

Les enfants avaient présenté les premiers symptômes vers le 6 Juillet et Madame L... affirmait avoir eu des « petits boutons » vers le 2 Juillet.

Ceci nous permet de penser que la mère avait été la première atteinte et que la période d'incubation pouvait être située vers le 20 Juin, date qui correspond à la 10me semaine de la grossesse.

Les gamma-globulines spécifiques n'ont pas été prescrites, la mère ayant été examinée à la fin de la maladie.

2°)) — ANTÉCÉDENTS PATERNELS

Monsieur L... a 37 ans et exerce la profession d'ouvrier d'usine. Il est de constitution robuste et son état de santé a toujours été satisfaisant. La recherche toute particulière quant à d'éventuelles malformations dans la lignée paternelle nous permet de donner une réponse négative.

C) EXAMEN DE L'ENFANT PASCAL

1°) — A LA NAISSANCE

L'enfant a crié tout de suite ; un ictère léger est apparu au deuxième jour et s'est estompé rapidement. Madame L... ayant eu des abcès du sein, l'allaitement artificiel a été adopté.

Au premier abord, on est frappé par le volume anormal de la tête qui présente un front bombé avec des bosses frontales nettes, un nez court et aplati à sa base.

La micromélie rhizomélique est très nette aux membres supérieurs comme aux membres inférieurs. En étendant le bras le long du corps, l'extrémité de la main atteint juste le grand trochanter, alors que, normalement elle devrait toucher le tiers moyen de la cuisse.

Le bassin paraît basculé en avant.

L'enfant pèse 3.350 gr et mesure 48 cm.

La distance du plan du sol à l'ischion, qui correspond d'après GODIN, à la longueur réduite des membres inférieurs, est de 15 cm environ.

Le buste (tête, cou, tronc) mesure à peu près 33 cm.

Le périmètre crânien est d'environ 36,5 cm. La proportion respectice du buste et des membres inférieurs (rapport de MANOUVRIER) est de 0,45.

Comparons ces chiffres aux chiffres moyens obtenus sur des enfants normaux à la naissance :

— Taille : 48 cm au lieu de 50 cm.
— Buste : 33 cm au lieu de 33,5 cm.
— Distance sol-ischion : 15 cm au lieu de 16,5 cm.
— Périmètre crânien : 36,5 cm au lieu de 34 cm.
— Rapport de Manouvrier : 0,45 au lieu de 0,49.

Ces mesures, ainsi que les radiographies nous ont permis de porter le diagnostic d'achondroplasie.

En comparant les radiographies avec celles d'un enfant de même âge, nous notons :

1° Un raccourcissement net des deux humérus et des deux fémurs.
2° Des diaphyses courtes et trapues et des métaphyses élargies en cupule.
3° Des lignes d'ossification paraissant très amincies.
4° Une certaine densification de la trame osseuse.

Cette achondroplasie, déjà évidente à la naissance, sera plus nette à l'âge de trois mois, époque à laquelle l'enfant a été mis en observation dans le service de clinique médicale infantile du Professeur JEANNIN.

2°) — A TROIS MOIS

Le jeune Pascal est entré au service le 5 Mars 1960. L'examen ne semble pas révéler de malformations associées à l'achondroplasie.

A noter seulement qu'il a peu d'appétit et qu'il pleure souvent.

En ce qui concerne l'achondroplasie, la micromélie rhizomélique est plus évidente qu'à la naissance.

L'ensellure lombaire et le dos plat sont particulièrement nets.

Les mains sont courtes et charnues avec isodactylie.

Comparons quelques mensurations avec les mensurations moyennes pour le même âge d'un enfant normal.

— Taille : 53 cm au lieu de 60 cm.
— Buste : 36 cm au lieu de 38 cm.
— Distance sol-ischion : 17 cm au lieu de 21,5 cm.
— Périmètre crânien : 40,5 cm au lieu de 38,5 cm.
— Rapport de Manouvrier : 0,47 au lieu de 0,57 environ.

Conclusions faites au service du Professeur JEANNIN :

« Il s'agit d'un tableau caractéristique d'achondroplasie ». Micromélie atteignant les quatre membres et prédominant sur le segment rhizomélique. Ensellure lombaire exagérée ; périmètre crânien augmenté ; front olympien caractéristique.

Radiographie montrant des os courts et épais avec déformations diaphysaires et cartilages de conjugaison minces.

3°) — ÉTAT ACTUEL A 20 MOIS

Nous avons vu l'enfant chez ses parents.

Les premières dents sont apparues à 6 mois ; le mot « maman » a été prononcé à 13 mois. L'appétit reste précaire.

On peut observer un genu valgum assez accentué des deux côtés. Il en résulte que la marche n'est pas possible et que l'enfant, pour se tenir debout, doit s'accrocher à une chaise.

Le signe de la « main en trident » est particulièrement net.

Notons quelques mensurations :

- Taille : 69 cm au lieu de 78 cm environ chez un enfant normal du même âge.
- Buste : 45 cm environ.
- Distance sol-ischion : 24 cm au lieu de 33 cm.
- Périmètre crânien : 50 cm au lieu de 47 cm.
- Rapport de Manouvrier : 0,53 au lieu de 0,68.

La micromélie rhizomélique est très nette puisque l'indice radio-huméral est à 93 alors que, normalement, il devrait être à 85-90.

Chez cet enfant de 20 mois qui, normalement devrait mesurer 78 cm en moyenne, on découvre une réduction staturale de 9 cm, soit 13 %. A trois mois, elle était de 7 cm, soit 11 %.

Il semble donc que le syndrome achondroplasique prenne de plus en plus d'importance au fur et à mesure que l'âge augmente.

DEUXIEME CHAPITRE

ÉTUDE GÉNÉRALE DE L'ACHONDROPLASIE

L'enfant L... Pascal, maintenant âgé de 20 mois, présente une achondroplasie typique.

Nous avons vu que sa mère a été atteinte par la rubéole au cours de son troisième mois de grossesse.

N'ayant pas retrouvé de malformations orthopédiques et d'achondroplasiques dans les antécédents, nous avons pensé que la rubéole pouvait être responsable de cette maladie, jusqu'à présent considérée comme héréditaire.

A) PRINCIPAUX ELEMENTS CLINIQUES CARACTERISQUES DE L'ACHONDROPLASIE

Cette affection est connue depuis la plus haute antiquité.

Nous ne ferons pas ici une étude approfondie du syndrome achondroplasique, nous dirons simplement que cette chondrodystrophie a été isolée par PARROT en 1876 et distinguée du rachitisme congénital et du nanisme myxœdèmateux.

Les achondroplasiques sont des nains grotesques et dysharmoniques. Leur taille est le plus souvent réduite de plus de 20 % de la normale.

Le buste est sensiblement de taille normale. L'ensellure lombaire est en général très marquée, et le bassin est basculé en avant.

Le volume de la tête est augmenté ; les diamètres du crâne sont plus grands qu'à la normale surtout dans le sens transversal.

Les bosses frontales sont proéminantes, les traits du visage sont accentués, le nez est large, aplati, déprimé au niveau de la glabelle.

Le fait probablement le plus marquant est la brièveté des membres par rapport à la longueur sensiblement normale du tronc. Chacun des quatre membres est raccourci aux dépens du segment proximal. Cette micromélie rhizomélique est très caractéristique de l'achondroplasie.

Les mains sont larges, courtes, presque carrées ; les doigts sont boudinés à leur base, presque égaux ; ces phénomènes réalisent la « main en trident ».

Dans « Le Semaine des Hôpitaux de Paris » (10-11 1952, t. 28, p. 3347...3350), Robert CLÉMENT écrit « L'achondroplasie est un nanisme familial et héréditaire, caractérisé par ses membres très courts surtout aux dépens de leur partie proximale (Micromélie rhizomélique)... Dès la naissance, ce nain à grosse tête et à membres courts aux dépens du segment proximal est facilement reconnaissable. A mesure que l'enfant grandit, les caractères essentiels deviennent de plus en plus évidents ».

Pierre MARIE a montré l'importance diagnostique de la micromélie rhizomélique, de la « main en trident », de la participation du péroné à l'articulation du genou.

B) RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Chacun sait que les organes de soutien et de mouvement proviennent du mésoblaste ; os et cartilages dérivent plus spécialement du mésenchyme.

Primitivement, le mésenchyme ne présente aucune différenciation caractéristique et se répartit entre les organes embryonnaires qu'il soutient. Puis ce mé-

senchyme va se densifier progressivement dans les zones qui donneront naissance aux pièces squelettiques. Cette densification aboutit à la formation du scléroblastème.

Plus tard, l'ébauche de chaque pièce osseuse sera représentée dans le scléroblastème après un processus de chondrification.

1°) — LE STADE DU SCLÉROBLASTÈME

Au début, vers les 3me et 4me semaines, on observe de simples modifications cellulaires dans les zones mésenchymateuses qui feront partie du squelette.

Les premières ébauches des os sont représentées par des masses floues, densifiées, formées par des cellules stellaires, arrondies et serrées les unes contre les autres. La date d'apparition de ces ébauches est variable suivant les différentes régions de l'embryon.

En premier on note l'apparition du squelette axial, d'abord dans la portion céphalique, puis dans la portion caudale.

Plus tard, apparition des ébauches des ceintures scapulaires et pelviennes avec futur squelette des membres et de la base du crâne.

Les scléroblastèmes sont des masses mésenchymateuses constituées par des amas cellulaires condensés. Chacun des blastèmes est une masse unique et cette masse unique fournira plus tard plusieurs pièces squelettiques.

2°) — LA PÉRIODE DE CHONDRIFICATION

Peu à peu, les blastèmes vont se remanier à partir de la 5me semaine. Une séparation progressive se produit dans les amas de cellules rondes et serrées et, cela, dans certaines régions d'un blastème.

Entre les cellules, apparaît une substance interstitielle, cartilagineuse, de type embryonnaire. Peu abondante au début, cette substance devient de plus en plus dense, et le tissu remanié passe par les stades précartilagineux puis cartilagineux.

Dans le blastème, un nodule cartilagineux informe représente chacun des os ; ce nodule peu à peu augmente de volume et dessine un schéma de chaque pièce osseuse.

Donc, pour chaque os, un véritable modèle cartilagineux est édifié et, désormais, le processus d'ossification peut se produire.

Pour le développement du squelette du membre supérieur, par exemple, on note vers la 3me semaine une ébauche faite de mésenchyme vasculaire.

A la fin de la 4me semaine, on peut distinguer un amas de mésenchyme dense et indifférencié qui forme l'ébauche du scléroblastème.

A la fin de la 5me semaine, le scléroblastème a une constitution caractéristique et on peut noter déjà l'apparition de zones de chondrification pour l'omoplate et l'acromion. Des nodules cartilagineux indiquent la position du cubitus et du radius.

A un mois et demi, tous les os sont représentés par leurs modèles cartilagineux, sauf les phalangettes.

Les premiers points d'ossification apparaîssent alors :

- Omoplate : entre le 40me et le 50me jour ;
- Cubitus, radius, humérus, entre le 30me et le 40me jour ;
- Métacarpiens : entre la 9me et la 12me semaine ;
- Os du carpe : du 4me mois à la 10me année.

Ceci nous montre que, si l'apparition du scléroblastème se fait très tôt et rapidement, les points de chondrification apparaîssent en des temps déjà très différents. Les premiers points d'ossification se voient aussi bien en des stades précoces de la vie embryonnaire qu'en des temps très avancés de la vie extra utérine.

3°) — OSSIFICATION ET DÉVELOPPEMENT D'UNE PIÈCE OSSEUSE PRÉCÉDÉE D'UN MODÈLE CARTILAGINEUX

Les os peuvent apparaître directement en plein mésenchyme : ce cas le plus rare, est relatif aux os de membrane (os de la face, de la voûte du crâne) et n'intéresse pas notre propos.

Plus souvent, les os (membres et base du crâne en particulier) sont précédés d'un moule cartilagineux, qui n'est qu'un moyen de croissance, ne donnant qu'un os faible, de courte durée.

Ce stade intermédiaire est appelé os enchondral.

Deux procédés se juxtaposent :

— Le premier contribue à la formation de l'os périostique qui s'édifie en dehors du moule cartilagineux, en milieu fibreux périphérique proprement dit ;

— Le second détruit le modèle cartilagineux progressivement et au fur et à mesure que l'os périostique s'édifie. L'os enchondral remplace le moule cartilagineux pour un temps relativement court et son rôle est d'assurer un relais entre les épiphyses cartilagineuses et l'os périostique.

a) — Formation de l'os périostique.

Son mode de constitution est identique à celui des os édifiés en plein milieu fibreux.

Il s'agit de lamelles superposées concentriques. La lamelle la première formée et la plus interne, accolée au cartilage, s'appelle la croûte osseuse périchondrale.

De nouvelles lamelles concentriques s'édifient et les plus internes s'épaississent pour former un os plus compact.

Chaque lamelle est constituée au début par des nodules osseux séparés, nodules qui progressivement se soudent pour former de petites plages denses. Ces plages finissent par s'unir entre elles en même temps qu'il se forme des ponts pour les relier aux lamelles sous jaçentes.

b) — Constitution de l'os enchondral.

Dans la région de la croûte osseuse périchondrale l'ébauche cartilagineuse est remaniée.

La substance fondamentale diminue et les cellules grossissent. Des fusées vasculo-conjonctives y pénètrent.

Il se produit un phénomène intense de chondrolyse qui ne respecte que les extrémités de l'ébauche cartilagineuse, enclavées dans la croûte osseuse périchondrale.

On voit peu à peu dans les os longs se former deux lignes d'ossification, sensiblement au niveau de la terminaison de l'os périostique déjà constitué.

Les extrémités cartilagineuses sont remaniées afin d'être utilisées pour l'accroissement en longueur de la pièce osseuse.

A ce niveau on note une multiplication et une hypertrophie des cellules cartilagineuses qui s'orientent progressivement pour former des groupes isogéniques axiaux dirigés dans l'axe de la diaphyse. La substance fondamentale devient plus rare.

On peut alors distinguer successivement au niveau d'une ligne d'ossification épiphyso-diaphysaire :

1°) — Une zone de cartilage sérié à groupes isogéniques axiaux ;

2°) — Une zone de cartilage dégénératif avec cellules hypertrophiques et calcification de la substance fondamentale ;

3°) — Une ligne d'érosion où l'ébauche cartilagineuse est détruite et où l'os commence à se former ;

4°) — Une zone d'ossification ostéoïde, dans laquelle apparaît la substance fondamentale osseuse non encore calcifiée ;

5°) — Une zone d'os véritable au niveau de laquelle la substance fondamentale s'est imprégnée de sels calcaires.

Au niveau de la ligne d'ossification, il ne persiste que les travées cartilagineuses à direction longitudinale qui séparent les groupes isogéniques ; ces travées qui servent de guide pour l'ossification enchondrale sont appelées travées directrices.

Tout près de la ligne d'érosion, les ostéoblastes sont rangés le long des travées directrices et une couche d'osséine apparaît et se calcifie.

Les ostéoblastes enclavés dans l'osséine deviennent des ostéocytes.

L'os enchondral de la zone ostéoïde s'appuie à la périphérie sur l'os périostique par une lamelle de cartilage formé de substance fondamentale. Ici, les deux processus, édificateur et destructeur sont mêlés.

Pendant que les ostéoclastes détruisent certaines travées déjà ossifiées, de nouvelles travées d'os enchondral sont reformées en de nouvelles couches d'osséine calcifiée.

Cette zone ossiforme est toujours appuyée sur l'os périostique à la périphérie.

Enfin, une zone destructrice intense se produit au niveau du canal médullaire : tout l'os enchondral disparaît.

Cet os enchondral n'est donc qu'un lien entre une épiphyse cartilagineuse qui s'accroît pour allonger et élargir l'os à ses extrémités et un os périostique qui s'allonge et s'élargit pour arriver aux dimensions définitives.

Ainsi prend naissance l'ossification primaire.

L'ossification secondaire détruira progressivement l'os périostique, et différents remaniements et modelages se produiront pour constituer un os compact, d'origine médullaire.

c) — Les cartilages de conjugaison.

La croissance en longueur d'un os résulte du fonctionnement des cartilages de conjugaison.

Le cartilage de conjugaison est situé entre l'os enchondral épiphysaire et l'os enchondral diaphysaire.

Il est constitué par :

— Une semelle osseuse épiphysaire.
— Une couche de cartilage hyalin.
— Une zone de cartilage serié.
— Une zone de cartilage à cellules hypertrophiées.
— Une ligne d'érosion en regard de l'os enchondral diaphysaire.

Ce cartilage de conjugaison n'est fertile que sur sa face diaphysaire. Sur sa face épiphysaire, le cartilage garde sa structure fondamentale hyaline, une lame osseuse continue le tapisse et bloque toute croissance en regard de l'épiphyse.

Cette semelle osseuse se retrouve très longtemps après la disparition du cartilage quand l'os a terminé sa croissance.

C) RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'achondroplasie est liée à un comportement anormal du cartilage épiphysaire dont la croissance est bloquée et empêche ainsi le développement de l'os en longueur.

Macroscopiquement chez le nouveau-né, on observe des os trapus et courts.

— Les épiphyses sont volumineuses.
— Les diaphyses sont épaissies.
— La base du crâne est peu développée.
— Souvent on note des incurvations diaphysaires.

Microscopiquement, on remarque, d'une part, que l'ossification périostée qui régit l'accroissement en épaisseur de l'os, s'effectue normalement, et d'autre part, qu'il existe au niveau du cartilage de conjugaison des lésions très importantes qui se caractérisent avant tout par un arrêt de l'ostéogénèse enchondrale.

Le cartilage épiphysaire au repos est séparé du cartilage prolifératif par une formation pathologique : il s'agit d'une bande fibreuse transversale très vascularisée. Du côté de la diaphyse, on voit la substance interstitielle irrégulièrement

calcifiée avec des inclusions de cellules cartilagineuses rassemblées pour former des amas.

Au niveau de cette ligne d'ossification irrégulière on peut voir des travées osseuses larges et bien calcifiées au milieu des débris cartilagineux.

Il y a donc sclérose du cartilage avec calcification irrégulière et précoce.

L'ossification périostée étant intacte, l'os devient démesurément épais mais ne s'allonge pas.

De la sclérose et de la calcification irrégulière il résulte que l'os s'accroît en regard des zones saines et, qu'en regard des zones atteintes, l'accroissement est bloqué. Ceci explique les incurvations diaphysaires possibles.

Suivant l'intensité du processus de sclérose, on peut constater, soit un arrêt complet de l'allongement osseux, soit un ralentissement considérable de la croissance en longueur de l'os.

Léon TIXIER a reconnu les mêmes lésions à l'autopsie du jeune enfant.

Chez l'adulte, on observe les mêmes déformations. La croissance est définitivement stoppée bien avant l'âge normal d'un tel arrêt.

Si l'achondroplasie se définit surtout par la micromélie rhizomélique, il est cependant important de remarquer que le volume du crâne d'un achondroplasique est supérieur à la normale.

Nous savons que la croissance des os de la base du crâne se fait suivant le mode enchondral. De ce fait, comme pour les os longs des membres, les os de la base sont de taille réduite.

La suture sphéno-basilaire précoce entraîne un rétrécissement important du fond de la cavité crânienne. La racine nasale semble donc considérablement rétractée.

Par contre, l'ostéogénèse fibreuse n'étant pas troublée, le crâne devrait être de taille normale. Or nous pouvons le plus souvent constater que le périmètre crânien d'un achondroplasique est supérieur à la normale.

PARROT a décrit une légère hydrocéphalie découverte lors de l'autopsie de deux fœtus achondroplasiques et certains auteurs ont trouvé dans les mêmes conditions des degrés d'hydrocéphalie beaucoup plus importants.

D) **ASPECTS RADIOGRAPHIQUES**

1°) — CHEZ L'ENFANT

L'ossification est plus en avance que de coutume. Les épiphyses paraîssent élargies et plus denses. Les cartilages de conjugaison sont représentés par des bandes plus minces, plus floues, moins rectilignes qu'à l'état normal.

Parfois l'ossification semble retardée et les épiphyses sont mal limitées.

2°) — CHEZ L'ADULTE

Les épiphyses sont volumineuses et soudées à la diaphyse. Les tubérosités et les crêtes d'insertions des tendons et des muscles apparaissent nettement.

Les os des membres sont courts et trapus.

Les os plats semblent petits.

Le bassin a des dimensions réduites et le diamètre antéro-postérieur est diminué. (Constatations importantes s'il s'agit d'une femme).

Au niveau de la base du crâne on observe une synostose prématurée des os.

Dans « La Semaine des Hôpitaux de Paris » (10-11 1952, t. 28, p 3347-3350), R. CLEMENT montre l'importance d'un diagnostic radiographique. Il écrit notamment :

« Sur les radios, os larges et denses, diaphyses courtes et trapues. Les points d'ossification épiphysaires apparaissent plus tôt que de coutume. L'extrémité métaphysaire est élargie en cupule. La ligne d'ossification est souvent feuilletée et mince. La synostose précoce est un élément caractéristique ; elle explique non

seulement la brièveté des membres, mais le rétrécissement du bassin, celui de la base du crâne par soudure précoce des sutures sphénoïdale et sphénobasilaire. Les vertèbres sont indemnes ».

E) LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

On retrouve l'origine héréditaire et familiale dans un cas sur cinq environ. L'enfant peut naître après plusieurs enfants normaux.

Les filles seraient plus souvent atteintes que les garçons ; pour KASSOWITZ, la proportion serait de 25 pour 4 environ.

Si l'achondroplasie est une maladie héréditaire et familiale dans la proportion de un cas pour cinq, quels facteurs étiologiques a-t-on retenus pour tenter d'expliquer cette quantité assez considérable des cas non héréditaires ?

Robert CLEMENT, envisageant l'action possible de différents facteurs quant à la génèse de l'achondroplasie, écrit :

« On peut se demander si ce type tératogénique défini a une pathogénie univoque, ou si les facteurs exogènes, intoxications, infections ou carences, ne peuvent agir sur les cellules mésenchymateuses au moment de leur transformation en cellules cartilagineuses aussi bien qu'un facteur génétique ».

1°) — DIFFÉRENTS FACTEURS INVOQUÉS

a) — Les infections.

— La syphilis, ou l'hérédosyphilis a été incriminée, PORAK et DURANTE ont soutenu cette théorie mais on ne retrouve que très rarement la syphilis dans les familles des achondroplasiques ou chez les achondroplasiques eux-mêmes.

— La toxoplasmose ; aucune preuve formelle n'a été jusqu'à présent apportée.

b) — Les intoxications.

— L'alcoolisme maternel semblerait pouvoir jouer un rôle puisque les enfants nés de mères alcooliques sont souvent tarés (Mentaux, débiles, rachitiques), mais ici encore, aucune preuve formelle n'a jamais été donnée.

c) — Les perturbations endocriniennes.

Les auteurs ont envisagé comme facteur étiologique possible les troubles endocriniens :

— Thyroïde
— Hypophyse
— Ovaires et testicules
— Thymus.

L'hypothèse semble raisonnable lorsqu'on se rappelle le rôle joué par diverses hormones sur la croissance ou la sidération des cartilages de conjugaison. Cependant, une fois de plus, aucune preuve n'a été apportée et, expérimentalement, on n'a obtenu qu'une simple micromélie en modifiant les actions endocriniennes au cours de la grossesse (DOR et MAISONNEUVE).

d) — Altération primitive du cartilage de conjugaison.

PARROT pensait que l'achondroplasie était une dystrophie enchondrale frappant exclusivement les os à ébauches cartilagineuses par altération primitive des cartilages épiphysaires. Théorie séduisante, mais alors pourquoi les vertèbres qui sont précédées d'un moule cartilagineux, s'ossifient-elles normalement ?

e) — Inhibition du développement des cartilages de conjugaison par la membrane amniotique.

Mark JANSEN supposa qu'il y avait, entre la 4me et la 6me semaine de la vie embryonnaire un manque de parallélisme entre les développements respectifs de l'embryon et de l'amnios et que cette dernière membrane, insuffisamment spacieuse, comprimait les cartilages en gênant la prolifération.

Nous voyons que les facteurs invoqués sont nombreux. Cependant l'intervention de la plupart d'entre eux relève de l'imagination et rien de précis n'a été apporté en ce domaine.

2°) — LA NOTION DE PÉRISTASE

a) — De la mutation génique à la péristase.

LAMY introduisit en clinique la notion de « Mutation des gènes ».

Nous pouvons la définir comme « Une variation brusque de la constitution du gène désormais immédiatement et totalement héréditaire, et dont la conséquence est une modification d'action ».

Ainsi, pour APERT, l'achondroplasie serait le résultat d'une mutation, et les sujets atteints pourraient être les pères d'une race future comparable aux « chiens bassets ».

Par contre, l'action de la péristase non héréditaire sur la différenciation tissulaire peut produire une modification qui, si elle n'est pas permanente dans le temps, est semblable dans son effet.

Nous avons vu que l'achondroplasie est reconnue comme héréditaire une fois sur cinq ; les autres fois, il intervient sans doute un facteur péristasique prédominant. De BUCK, dans sa théorie abiotrophique, avait pensé que l'achondroplasie pourrait être le résultat d'un fait tératologique et qu'il y aurait alors chondrodystrophie congénitale par épuisement héréditaire du germe cartilagineux.

b) — Facteurs péristasiques actuellement reconnus.

— Les rayons X qui seraient responsables de :
  — Micromélie, Spina bifida, déformations des extrémités.
— Certaines carences et produits toxiques.
— Les viroses

F) **PATHOGENIE**

Pour étudier le mode d'action éventuel des facteurs péristasiques dans le déterminisme de l'achondroplasie, nous ferons appel à la Tératologie expérimentale. Quelques faits de laboratoire nous permettront de rappeler que, chez l'animal, certaines malformations provoquées sont bien dues à l'action de facteurs tératogènes.

1°) — EMBRYOLOGIE CAUSALE EXPÉRIMENTALE

a) — Premier groupe d'expérimentations.

Apport exogène sur l'œuf.

De 1893 à 1901, FERE a étudié le pouvoir tératogène de certaines substances chimiques.

Il a injecté ces substances dans le blanc de l'œuf et a ensuite placé les œufs dans des vapeurs toxiques avant leur incubation.

Il a constaté des malformations comme :

— Atrophie de la tête ;
— Atrophie de la queue ;
— Spina bifida ;
— Absence de somites ;
— Atrophie des vésicules cérébrales.

De ces expériences, il a tiré les conclusions suivantes :

Les malformations obtenues, quel que soit l'agent tératogène, sont variées. Les mêmes malformations sont constatées chez les témoins, mais le nombre des embryons malformés est plus important chez les injectés que chez les témoins.

De 1912 à 1914, REESE et STOCKARD ont repris les mêmes expériences sur des œufs de poule.

Ils ont remarqué que jamais l'agent tératogène n'avait produit une malformation de façon constante. STOCKARD a conclu que n'importe quel agent tératogène pouvait produire n'importe quelle malformation.

Il a pensé que ces malformations étaient sous la dépendance de la constitution individuelle de l'embryon et qu'elles étaient en rapport avec l'époque de l'atteinte tératogène.

L'hypothèse de STOCKARD, à savoir que n'importe quelle substance tératogène était capable de produire n'importe quelle malformation, a été très controversée.

De récentes recherches ont prouvé, au contraire, que les malformations étaient déterminées par un nombre réduit de substances chimiques et que l'on pouvait obtenir en grand nombre et à volonté des malformations précises.

De cela, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Par action directe sur l'œuf, il est possible avec certains produits chimiques, d'obtenir des malformations déterminées, spécialement des malformations squelettiques. Toutes les substances chimiques ne semblent pas avoir un pouvoir tératogène. La constitution individuelle de l'embryon paraît intervenir et surtout le stade auquel se produit l'action tératogène.

b) — Second groupe d'expérimentations.

Que se passe-t-il si l'on instaure un régime de carence ?

De nombreuses expériences ont été pratiquées chez les oiseaux et chez les mammifères. Reprenons les travaux de NELSON, de WARKANY et de GIROUD.

En 1941-1942, WARKANY et NELSON ont carencé le régime de la mère.

Ils ont donné à des femelles de rat un régime rachitigène. Ils ont remarqué qu'un tiers des jeunes présentait des malformations comme :

— Raccourcissement ou absence de certains os des membres ou de la mâchoire ;
— Fissure palatine.

En 1946, WARKANY et SCHIAFFENBERGER ont donné à des femelles de rat pendant la gestation un régime carencé en vitamine A.

Les malformations obtenues étaient les suivantes :

— Déformations ou obsences des certains os ;
— Absence de fusion des paupières ;
— Cul-de-sac conjonctival et cornée modifiés dans leur structure ;
— Membrane fibreuse remplaçant le corps vitré.

Si l'on ajoutait de la vitamine A à la nourriture, les descendants étaient normalement constitués.

En 1947, GIROUD et BOISSELOT ont carencé la ration alimentaire en vitamine B2. Ils ont obtenu des malformations diverses comme :

— Syndactylie ;
— Fissure palatine.

Les auteurs ont remarqué quant aux malformations squelettiques obtenues par carence en vitamine A et vitamine du complexe B, que les lésions étaient semblables aux lésions congénitales humaines.

Ici encore, ces facteurs tératogènes d'origine carentielle n'agissent pas à n'importe quelle période de l'embryogénèse, et les différentes malformations obtenues, squelettiques ou autres, sont en rapport avec la période d'instauration des régimes carencés.

Nous pouvons donc, une fois de plus, retenir l'importance de cette notion d'horaire embryogénique.

c) — Troisième groupe d'expérimentations.

Action de substances tératogènes chez la mère.

Les expériences de FERE, de REESE et de STOCKARD nous ont montré qu'il était possible d'obtenir des malformations par apport éxogène de substances chimiques directement sur l'œuf. Qu'arriverait-il si les femelles gestantes étaient soumises à un traitement par certaines substances chimiques ?

1°) — Chez les oiseaux, relevons les faits suivants pour mémoire, puisqu'ils ne se rapportent pas spécialement à des malformations squelettiques.

— Par ingestion.

En 1933, ROBINSON avait fait ingérer à des poules du blé traité par du sélénium; il avait remarqué qu'il était possible d'obtenir des malformations chez les poussins.

En 1940, LANDAUER a introduit du sélénium dans les aliments de la poule. Il a obtenu chez les jeunes des malformations identiques à celles qui étaient constatées par injection directe de sélénium dans l'œuf.

— Par injection.

En 1942, RIDDLE et DURHAM ont injecté à des colombes femelles soit du benzoate d'œstradiol soit de la déhydroandrostérone 30 heures environ avant que les œufs ne soient détachés de l'ovaire.

La plupart des individus génétiquement mâles provenant des œufs pondus par les femelles traitées par ces produits, devinrent intersexués.

Leurs expériences semblent prouver que les hormones féminisantes peuvent pénétrer dans l'œuf en quantité suffisante pour provoquer chez les mâles génétiques des phénomènes d'intersexualité.

LAULANIE, (1886), WITSCHI, (1935) et STANLEY (1937), avaient observé chez les oiseaux les mêmes phénomènes d'intersexualité, mais dans des conditions normales.

En 1938, RIBOULLEAU a pratiqué les dosages des substances œstrogènes contenues dans l'œuf. De plus, il n'a pas retrouvé ces substances dans les œufs non fécondés.

Ces travaux semblent prouver le pouvoir de stockage de l'ovule vis-à-vis des œstrogènes, stockage possible après la fécondation seulement. La fécondation aurait une sorte d'activation pour l'œuf qui deviendrait ainsi très perméable par la suite aux substances œstrogènes.

2°) — Chez les mammifères, deux groupes de faits sont à considérer.

a) — En 1942, RAYNAUD a injecté à des souris gestantes soit du dipropionate d'œtradiol, soit un mélange d'hormones œstrogènes, et androgènes.

Il a obtenu un arrêt du développement des paupières chez les embryons.

Aucune anomalie n'a été constatée après injection d'hormones androgènes.

En 1945, WALDO et WIMSATT, puis en 1946, VENABLE ont injecté des solutions de colchicine à des souris. Aucune malformation na été constatée chez les jeunes.

En fait, si l'on tient compte de la chronologie de ces expérimentations, il ressort que pour observer des malformations dues à la sensibilité élective d'une ébauche vis-à-vis d'une substance chimique, cette substance doit pénétrer dans le fœtus à un stade précoce et précis, et traverser le placenta quand son développement n'est pas encore complet.

b) — En 1948, GILLMANN et ses collaborateurs ont injecté à des souris une solution aqueuse de bleu trypan à 1 %, à la dose de 1 cc.

— Dans une première série, le bleu trypan était injecté pendant la gestation; 3 % des descendants présentaient des malformations.

— Dans une seconde série, le bleu trypan était injecté pendant la gestation, mais plusieurs « rappels » étaient pratiqués avant la conception; 25 % des descendants étaient malformés.

De quels types étaient ces malformations ?

— Spina bifida;
— Bec de lièvre;
— Pied bot;
— Fissure palatine;
— Hydrocéphalie;
— Malformations squelettiques des membres.

Il est curieux de constater que ces malformations obtenues expérimentalement et touchant fréquemment le squelette, sont très souvent observées en pathologie humaine et, l'on peut se demander ce qu'il adviendrait si l'on injectait du bleu trypan à des femmes enceintes ?

Le bleu trypan n'est certes pas un virus, mais il fait preuve d'une action comparable à celle de certains virus.

2°) — LES VIRUS PEUVENT-ILS DONC ÊTRE ASSIMILÉS A DES SUBSTANCES TÉRATOGÈNES ?

Les recherches modernes montrent quelle analogie existe entre les plasmogènes, les virus et les gènes chromosomiques.

Les auteurs écrivent que : « ces trois types d'unités élémentaires possèdent en effet en commun le pouvoir d'autoreproduction, celui de subir des mutations et que leurs compositions chimiques sont très voisines ».

Selon Madame POTTER, la molécule d'un virus a une structure chimique qui l'identifie aux ribonucléoprotéides. Les dimensions de cette molécule sont les mêmes que celles des gènes qui sont eux-mêmes des nucléoprotéides.

Les gènes et les virus jouent un rôle primordial dans la vie cellulaire, les uns et les autres ne peuvent se multiplier que dans la cellule vivante.

Pour Madame POTTER, le virus serait un enzyme « out law ».

3°) — MODE D'ACTION TÉRATOGÈNE DES VIRUS

Dès les premiers instants de la vie intra utérine, l'embryon passe par des périodes sensibles où les réactions cellulaires sont intenses. Ces périodes sensibles correspondent alors à des phases critiques en rapport avec l'organogénèse.

Les virus pénètrent facilement dans les cellules somatiques et s'y multiplient. Ils n'ont que peu d'attraction pour les cellules germinales.

Selon INGALLS, tout organe en voie de différenciation est sensible à toute agression infectieuse qui détermine un arrêt du développement.

Plus la multiplication cellulaire est intense et rapide, plus la cellule est sensible aux effets tératogènes et, face à ces effets tératogènes intrinsèques ou extrinsèques, elle réagira en pertubant son processus de développement et d'accroissement.

Il se produira, ou un arrêt, ou un ralentissement, ou une prolifération excessive.

Pour LEVADITI, l'ultra-virus est un parasite obligatoire de la cellule vivante.

Ceci permet de penser que le virus, ayant besoin de principes alimentaires pour constituer sa molécule, puiserait ses matériaux au sein du métabolisme cellulaire. Il se produit une sorte de lutte entre les cellules saines et le virus, et il y aurait ensuite une élimination des cellules lèsées par les cellules saines restantes.

BOURQUIN pense ainsi que l'édifice tissulaire se trouverait incomplet à la naissance.

La lésion paraît donc être beaucoup plus causée par les réactions cellulaires que par l'action du virus elle-même. D'ailleurs, cette lésion ne ressemble pas à celle produite par le même virus après la naissance.

TONDURY, au sujet de 10 fœtus examinés de 17 à 232 jours après l'éruption rubéolique, montre qu'au moment où se produit l'organogénèse, les processus d'évolution sont toujours rapides, les divisions cellulaires nombreuses et les échanges métaboliques intenses.

Le cytoplasme est très riche en acide nucléique à cette époque et le taux décroit quand les cellules sont différenciées.

Le virus exercerait ainsi son action en modifiant certaines réactions chimiques intracellulaires responsables de la multiplication et de la différenciation de certains groupements cellulaires.

Il résulte en somme de cet exposé étio-pathogénique que, si l'achondroplasie apparaît classiquement comme une malformation héréditaire, rien ne s'oppose, ni à priori ni dans les faits actuellement connus de tératogénèse expérimentale ou d'observation humaine, à ce qu'un virus et celui de la rubéole en particulier, puisse en être responsable.

Voyons donc maintenant, par la critique serrée de notre observation, si une telle étiologie virale peut être retenue en pratique ?

TROISIEME CHAPITRE

CRITIQUE DE NOTRE OBSERVATION ET ESSAI D'INTERPRÉTATION

Nous avons vu que Madame L..., atteinte par la rubéole au cours de la dixième semaine de sa grossesse a mis au monde un enfant achondroplasique. Nous répétons donc notre question : Cette rubéole peut-elle être responsable du syndrome achondroplasique puisqu'aucune tare semblable n'a été relevée dans les antécédents familiaux ?

Bien que la plupart des auteurs s'accorde actuellement à admettre qu'une affection virale maternelle puisse être à l'origine de diverses malformations d'organes, uniques ou associées, nous n'incriminerons pour notre part la rubéole et ne la chargerons de l'anomalie achondroplasique qu'après un examen détaillé de notre dossier.

Cela fait, nous essayerons d'entrevoir comment un virus rubéolique est susceptible d'agir pour déterminer une achondroplasie.

N'oublions pas en effet que, si diverses malformations orthopédiques imputables à des viroses survenues pendant la grossesse ont été rapportées, la littérature actuelle ne présente pas, à notre connaissance, de cas d'achondroplasie apparus après une rubéole maternelle.

Pareillement, si dans l'Historique de notre Thèse, nous avons indiqué de très nombreux cas de malformations variées imputables à une virose, beaucoup moins nombreuses sont les observations relatives à des malformations orthopédiques. Bien plus, en ce domaine, ce sont des malformations orthopédiques isolées dont il est fait état comme : Pied bot, luxation de la hanche, varus equin, spina bifida. Mais aucune publication orthopédique concernant un syndrome complexe tel que l'achondroplasie n'a été retrouvée.

A) DONNEES DE NOTRE OBSERVATION FAVORABLES A L'ETIOLOGIE RUBEOLIQUE DE L'ACHONDROPLASIE

Le seul problème véritablement essentiel est celui de « l'horaire embryogénique » suivi par les événements majeurs de notre cas.

Robert CLEMENT écrit en effet au sujet de l'achondroplasie : « Le processus pathologique touche le cartilage de conjugaison avant les 8me ou 9me semaine de son évolution et est terminé à la naissance ».

Si nous nous basons sur les notions pathogéniques que nous avons rappelées au chapitre précédent, il y a donc tout lieu de croire à l'étiologie rubéolique de notre cas d'achondroplasie, si la mère a contracté son affection virale au cours de ces semaines fatidiques.

Voyons ce qu'il en est.

Il est souvent difficile de déterminer de façon précise l'âge d'une grossesse car les femmes se souviennent assez mal de la date de leurs dernières règles.

Chez Madame L.., il semble possible de retenir la date du 1er Avril 1959, date fournie à l'interrogatoire. D'autre part, cette date semble concorder avec les données de l'examen obstétrical.

Enfin l'accouchement s'est produit environ huit jours avant le terme prévu : l'enfant, à la naissance, pesait 3.350 gr. alors que tous ses autres frères et sœurs, nés à terme, pesaient de 3.700 gr. à 4.000 grammes.

Il est également difficile, d'autre part, de fournir une date très précise quant

au début de la période d'incubation de la rubéole. Le médecin a visité Madame L.., en décours de maladie.

La malade affirmait avoir eu des « petits boutons » vers le 2 Juillet.

Si l'on tient compte de cette date, Madame L.., a pu être en incubation rubéolique vers le 20 Juin 1959.

Si l'on considère ces dates du 1er Avril pour les dernières règles et du 20 Juin pour le début de l'incubation rubéolique, on voit que l'infection virale se situe probablement au cours de la 10me semaine de la grossesse.

Il n'est pas exclu, bien que nous soyons à la limite de l'horaire possible, que le virus de la rubéole ait contribué à exercer une action tératogène.

B) REMARQUES SUR LE MODE D'ACTION EVENTUEL DU VIRUS RUBEOLIQUE DANS LA GENESE DE L'ACHONDROPLASIE

Le virus de la rubéole est présent dans le sang au cours de l'incubation de la maladie, peut-être même, au cours de l'éruption.

Selon TONDURY, chez la femme enceinte, il traverserait les villosités choriales, passerait dans le sang de l'enfant et se fixerait sur les cellules embryonnaires en voie de formation.

Cela admis, les modalités de son intervention restent l'objet de discussions.

— SCHICK et certains auteurs estiment que le virus est lui-même responsable, pouvant pénétrer jusqu'à l'embryon après avoir traversé le placenta humain de type hémochorial, et constituant ainsi une authentique rubéole de l'embryon.

— Ida MANN et WARKANY pensent au contraire que les troubles observés seraient provoqués par une action virale indirecte sur le métabolisme général.

— SCHWAN et HURST avancent pour leur part, que l'embryopathie serait due à des troubles vasculaires.

— Pour GREGG aussi, le virus agirait sur les vaisseaux sanguins, ce qui entraînerait une mauvaise nutrition des tissus.

— De même ANCEL envisage la possibilité de malformations par troubles du système circulatoire : il y aurait production d'hémorragies au niveau des tissus lésés.

Il n'est pas superflu de noter que cette théorie paraît très satisfaisante à notre propos puisque l'histologie précise qu'il existe une zone très vascularisée au niveau des cartilages de conjugaison, à l'endroit même où se trouve la bande fibreuse.

Quoi qu'il en soit, tentons d'entrer dans les détails de la possible pathogénie rubéolique de l'achondroplasie.

1°) — ACTION DIRECTE DU VIRUS SUR LES CARTILAGES DE CONJUGAISON

Les études anatomopathologique et radiographique nous ont montré que l'achondroplasie était due à une sidération des cartilages de conjugaison.

Ceci nous permet de supposer que le virus, agissant comme une substance tératogène, les lèse directement soit en provoquant une nécrose des chondroblastes et surtout des cellules mésenchymateuses de la ligne d'érosion, soit de façon plus complexe. Et l'on invoque alors :

— des troubles du métabolisme cellulaire des ébauches cartilagineuses ;
— des hémorragies au niveau de la zone active diaphysaire du cartilage ;
— des phénomènes mêmes d'ischémie tissulaire.

Ces différents modes d'action auraient évidemment pour résultat un arrêt plus ou moins complet de la prolifération cellulaire donc un ralentissement plus ou moins considérable de la croissance de l'os en longueur.

Mais on s'explique mal que de telles altérations affligent électivement et de façon simultanée tous les cartilages de conjugaison à l'exclusion des autres tissus embryonnaires. Et ce rôle aggresif direct du virus paraît difficilement concevable.

2°) — ACTION INDIRECTE PAR ATTEINTE VIRALE DU DIENCÉPHALE

Ce sont les travaux de FERRIER, GUILLAUME et LEVY qui peuvent servir de base à cette hypothèse. (« Note préliminaire sur une tentative d'un traitement neurochirurgical de l'achondroplasie » : Société de Pédiatrie, 6-12 1949, in ARCH., FR. de Péd. 1950, t. VII, p. 373-377).

Chacun sait depuis PARROT, qu'une hydrocéphalie plus ou moins importante peut être associée à l'achondroplasie. Et derrière cette hydrocéphalie, les neurochirurgiens que nous venons de citer ont mis en évidence dans cinq observations des lésions méningoencéphalitiques importantes de la base du cerveau.

Ils notent en particulier l'existence de méningite séreuse plus ou moins étendue avec dilatation du lac antérieur.

Et, fait curieux, ils constatent après leur intervention chirurgicale, un « allongement des membres par rapport à l'allongement du tronc et, radiologiquement, un développement des condyles, une ébauche nette de cartilage fertile, l'abaissement des zones aréolaires ».

Ils en concluent qu'après « une libération de la région infondibulo-tubérienne, les cartilages fertiles des sujets ont repris une activité normale ».

Ces auteurs estiment alors que « le cartilage fertile se comporte comme un organe récepteur obéissant à un centre nerveux central de la région infondibulo-tubérienne ».

Si nous ajoutons que les antécédents génétiques n'ont pas été retrouvés dans les cinq cas opérés par le Docteur GUILLAUME, nous sommes donc amenés à supposer avec les auteurs précédemment cités, qu'une agression précise et très localisée de la région infondibulo-tubérienne, survenant avant la dixième semaine de la vie embryonnaire, peut exercer une action tératogène de type achondroplasique électif.

Ainsi en serait-il du virus de la rubéole dans notre cas particulier et nous proposons volontiers ce mécanisme pathogénique d'atteinte diencéphalique rubéoleuse pour expliquer l'achondroplasie dont souffre l'enfant dont l'observation nous a été confiée.

CONCLUSIONS

Une femme atteinte de rubéole à la dixième semaine de sa grossesse, a mis au monde un enfant achondroplasique.

L'achondroplasie est classiquement considérée comme une affection héréditaire. Mais comme nous n'avons pas trouvé d'antécédents achondroplasiques dans la famille de notre malade, nous nous sommes demandé si la rubéole ne pouvait pas avoir été responsable de cette malformation ?

Le déroulement chronologique des événements, tel qu'il apparaît à l'analyse détaillée de nos documents, nous autorise à retenir cette hypothèse.

Et s'il en est ainsi, le virus rubéolique aurait pu agir, soit directement au niveau des cartilages de conjugaison en perturbant les métabolismes cellulaires, soit indirectement par l'intermédiaire du diencéphale primitivement atteint et qui contrôle certainement pour une part, la croissance osseuse de type enchondral.

VU, le Doyen :
H. HERMANN

Le Président de la Thèse :
Pr. BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 23 Novembre 1961

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA
Rubéole et malformations congénitales; Revue française de puériculture 1946. 75-73.

ANCEL
— 1944. Sur la réalisation expérimentale de l'achondroplasie à l'aide de la para-aminobenzène-sulfamide.
CR. Société Biol. 138. 144.
— 1945. L'achondroplasie; sa réalisation expérimentale; sa pathogénie.
Annales d'endocrinologie 6. 1.
— 1945. Sur l'action tératogène élective de certaines substances chimiques.
CR. Société biologique 139-983.
— 1945. Sur le mécanisme réalisateur du spina-bifida.
CR. Société biologie 139. 984.

ANCEL et LALLEMAND
— 1940. Sur les malformations obtenues chez l'embryon de poulet à l'aide de substances chimiques.
Arch. de Physique biol. 15 n.° 40.
— 1941. Sur l'arrêt du développement du bourgeon caudal expériment. chez l'embryon de poulet.
Arch. de Physique biologique. n° 15 43 sup.
— 1941. Sur la sensibilité des ébauches des membres à certaines substances chimiques.
Arch. de Phys. biol. 15 n° 44.

ANCEL
La chimiotératogénèse chez les vertébrés.
Doin 1948.

ALISON
Enquête sur les embryopathies et leurs rapports avec la pathologie et la gestation.
Bulletin de l'INH 1956, t II, p. 391.

AUSSANAIRE - FREZAL
Conséquences des infections maternelles pour le fœtus.
Rev. du Prat. 1957, VII 27, p. 2961.

BABEL
Congrès Français, Toulouse 1948.

BAIZE
Malformations congénitales multiples et rubéole maternelle.
Arch. Franç. de Pédiatrie 1948, 5, 53.

BAMATTER
Annales de Pédiatrie 1946 167 347-350.

BAMATTER
Répercussion sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse.
Annales de Pédiatrie 1948, 48 Bâle.

BERNHEIM-MARTINET-ETIENNE
Lésions oculaires par embryotpathie rubéolique.
Soc. Opht. de Lyon 1951 - CR in. Bull. Soc. Opht. Fr. 1951, p. 172.

BERTRAND
Cardiopathie avec cataracte et rubéole pendant la grossesse.
Pédiatrie 1947, 36 435.

BERTOYE-MONNET-BRET-TOURAINE
Cardiopathie congénitale chez les jumeaux dizygotes par embryopathie.
J. Med. Lyon, Avril 1952.

BLATTNER
Maladies infectieuses pendant la grossesse et malformations fœtales.
J. Pédiatrie 1947, 31 710.

BLECHMANN
Rubéole commune chez une mère enceinte et ses 4 enfants. Naissance d'une fille dystrophique.
P.M. 1948, 819 56-62.

BLOCH
Contribution à l'étude de l'influence de la rubéole gravidique sur les malformations fœtales.
Thèse Paris 1947.

BOGGIO-POLA
Malformations congénitales orthopédiques et virose maternelle.
Thèse Paris 1955, n° 453.

BOUCART C.
A propos d'un cas d'embryopathie rubéolique.
Thèse Paris 1954.

BOURQUIN
Les malformations du nouveau-né causées par les viroses.
Le François Ed. Paris 1948.

BRUN
Enquête au sujet des embryopathies.
Thèse Lyon 1955, n° 168.

CAUSSADE-NEIMANN-GINSBOURGER
Considérations sur l'étiologie des malformations congénitales engendrées pendant la gravidité.
Pédiatrie 5. 1950, p. 567.

CARRUTHERS
Congénital deaf-mustism as sequel of a rubella like maternel infection during pregnancy.
Med. J. ofAustralia 1945, 1 315-320.

CHARDONNET S.
Fréquence des embryopathies consécutives à la rubéole maternelle des premiers mois.
Thèse Paris 1953.

CHICHE
Achondroplasie et méningoencéphalite.
Thèse Alger 1951, n° 27.

CLEMENT R.
Achondroplasie
S.H.P. p. 3347-3350, 10-11 1952, t. 28.

CONTE-MAC CANNON-CHRISTIE
Congénital defects following maternel rubella.
Am. J. Child. 1945, 70 301-306.

COURNOT
Doit-on supprimer le risque de rubéole pendant la grossesse en inoculant expérimentalement la maladie à l'âge de 20 ans ?
Sem. Hôp. 1949, 3558.

DEBRE-THIEFFRY-ALLOITEAU
Rubéole et malformations congénitales.
Arch. Fr. Péd. 1946, 3 408.

DESCLAUX-MORLON
La psychoembryopathie rubéolique.
S.H. Paris 1950, 26 3729-3734.

DUCARRE
Les embryopathies virales oculaires.
Thèse Lyon 1958.

DUMONT
Rôle des maladies infectieuses sans atteinte apparente de la mère dans l'étiologie des malformations congénitales.
Pr. Méd. LXII, 116.

DUMONT
Rôle de l'exposition des femmes enceintes aux maladies à virus dans l'étiologie des malformations.
Gyn. et Obst. Tome 56, n° 1, 1957, p. 97.
Société d'obstétrique et de Gyn. Lyon, Mars 1959.

ERICKSON
Rubella early pregnancy causing congenital malformations of eyes and heart.
J. Pedia. 1944, 25 281-283.

EVANS
Med. Jour. Australia 1944, 31 11 225-230.
Med. Jour. Australia 1947, 34 1 780-784.

FERRIER-GUILLAUME-LEVY-VAN PETEGHEM
Note préliminaire sur une tentative d'un traitement neurochirurgical de l'achondroplasie.
Société de Péd. 6-12 1949, in Arch. Fr. de Péd. 1950, t. VII, p. 373-377.

FRANCESCHETTI-BOURQUIN
Embryopathie rubéoleuse.
Helvet. Paed. Act. 1947, 2 339-350.

FRANCESCHETTI-BAMATTER-BOURQUIN
Rubéole pendant la grossesse et malformations congénitales.
Annales d'oculistique 1946, 279 607-642.

GIROUD A.-P. MARTINET et VARGUES
Influence d'une infection inapparente sur le fœtus du rat.
Arch. Fr. de Péd. 1950, VII, 4 381-384.
Répercussion chez la rate gestante d'inoculation de Rickettsia Provazeki.
CR. Soc. B10 1950, CXLIV, 69-70.

GODEFROY
Un cas de cataracte congénitale avec malformation cardiaque chez un nourrisson après rubéole au début de la grossesse.
Péd. 1949, 364.

GREGG
Congenital cataract following german meales in the mother.
Trans. Opht. Soc. Aust. 1941, 3 35-46.

GREGG et Coll.
Occurence of congenital defects following maternal rubella during pregnancy.
Med. J. Aust. 1945, 2 122-126.

GREGG
Trans. Opht. Aust. Soc. 1946, 4 119-136.

HEUYER
Malformations multiples chez deux enfants attribuables à une rubéole maternelle.
Arch. Franç. de Péd. 1947, 4 638-639.

INGALLS
Etiology of Mongolism.
Amer. J. Dis. Child. 1947, 74 147-165.
The study of congenital anomalies by the epidemiologic methods.
New Engl. J. Of Med. 1950, 243 67-74.

ISAAC
Cataracte congénitale et malformations cardiaques.
Rubéole chez la mère au début de la grossesse.
Arch. Franç. de Péd. 1948, 5 1 52-53.

JEUNE et BERNET
Un cas d'embryopathie rubéoleuse.
Péd. 1949, p. 366.

KHUONG-HUU-HO
Contribution à l'étude des embryopathies rubéoliques.
Thèse Bordeaux 1954.

KRABBE K.H.
— Achondroplasie et pseudoachondroplasie.
Revue de Neurologie 1923, t. 1, p. 127.
— La pathogénie de l'achondroplasie.
La Presse Médicale, t. LII, n° 16, 11-11 1949, p. 245.

LAMY
Malformations héréditaires et malformations congénitales.
S.H.P. 1949, 26 VII, 2234-2243.

LELONG-ALISON
Une observation d'embryopathie rubéolique avec malformations multiples.
Arch. Franç. de Péd. 1952, 9, p. 740.

LEFEBVRE et MERLEN
La place de la rubéole et des autres facteurs infectieux ou toxiques survenus au cours de la gestation dans la génèse des malformations et dystrophies congénitales.
S.H.P. 1948, 24me année, 2541-46.

LHERMITTE
La place de la rubéole comme facteur déclenchant des malformations congénitales.
S.H.P. 1949, 25me année.

MANSON-MARGARET M.-LOGAN
W. P.D. et Loy, Ruth 1960 : Reports on Public Health and Medical Subjects n° 101, publié par H. M Stationery Office.

MARTEL
Rubéole maternelle et malformations congénitales.
Thèse Lyon 1956.

MASSOL (Madame)
Anomalies des 4 premiers mois de la grossesse et malformations congénitales.
Thèse Paris 1950.

MICHIELS - SIMONNOT (Madame)
A propos de 162 cas de malformations congénitales.
Considérations étiologiques et statistiques.
Thèse Lyon 1959.

MINKOWSKI
La rubéole et les maladies infectieuses de la grossesse, facteurs déclenchants des malfaçons congénitales.
Jour. Méd. F. 1948, 31 330-331.

MOURIQUAND et Mlle WEILL
Achondroplasie.
Traité de Médecine des enfants, t. IV, p. 336-345.

NACCACHE-MADJACIANI
Rubéole et malformations congénitales multiples.
Arch. de Péd. 1950, VII, 538.

NOTTER
— Fissure palatine chez le nouveau-né post-rubéolique.
Atteinte de la mère à la 15me semaine de la gestation.
Bull. Gyn et Obst. 1952, t. IV, p. 121.
— Malformations congénitales sévères chez le nouveau-né en relation avec un état pré-diabétique de la mère. (A propos de 2 observations).
Sté d'Obst. et de Gyn. Lyon, Février 1959.

PARSON
La rubéole de la femme enceinte provoque-t-elle des malformations congénitales chez l'enfant ?
Bull. Méd. Brit (Masson) 1948, 4 373 (série française).

REESE
Congenital cataract and other anomalies following german measles in mother
Trans. Amer. Opht. Soc. 1945, 43 141.

RICHET-RYMER
Des anomalies congénitales.
S.H.P. n° 53, IIV, 1951.

SCHATTER
Embryopathie gestative d'origine grippale.
J. de Méd. de Lyon, 37, 1956, p. 625.

SIMPSON
Rubella and congenital malformations.
Lancet 1944, 1 483.

STOCKARD
Development rate and structural expression : An experimental study of twins « Double monsters » and single deformaties and the interaction among embryonic organs during their origin and development.
Am. J. Anat. 1921, 28 115.

SWAN et TOSTEVIN
Congenital anomalities in infants following infections diseases during pregnancy with special references to rubella ; theid series of cases.
Med. J. Aust. 1946, 1 645-659.

SWAN
Congenital malformations in infants following maternal rubella during pregnancy. A review of investigations Carried out in South Australia.
Tr. Opht. Soc. Austr. 1946, 4 132-141.

TEBOUL
Dysembryopathies par infections maternelles pendant la grossesse.
Thèse, Paris 1949.

TONDURY
Les embryopathies causées par les viroses de la grossesse.
(Etudes néo-natales Sept. 1953, n° 3, p. 105-158).

TURPIN
— Essai sur l'étiologie des malformations.
Pr. Méd. 1955, 63, p. 857.
— XIII^me Congrès des Pédiatres de langue française, t. 1, p. 261.

VERGER
Deux cas d'embryopathies rubéoleuses.
J. Méd. Bordeaux 1950, n° 2, 120.

VIGNES
Rubéole et grossesse.
Progrès Médical 1949, 77 507-508.

WARKANY J. et MITCHELL A.G.
Atypical chondrodystrophy.
Journal of Pédiatries, Juin 1934, t. IV, n° 6, p. 734.

WARKANY
Advances in Ped.
1947, vol. II, 46-47.

WOLF
Embryopathia rubéolosa.
Monatschr. f. Kinderh. 1950, 98 5.

ANC. IMP. ROUX - GRAY